(Aus der Medizinischen Universitätsklinik Göttingen.)
Direktor: Prof. Erich Meyer.

»Untersuchungen über das Vorkommen von reduzierenden Substanzen (Glykuronsäure und Kreatinin) und von Urobilin im Urin und seine Bedeutung für die Erkennung von Leberstörungen.«

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Georg-August Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Ilse Warnstorff,
Medizinal-Praktikantin aus Göttingen.

Göttingen 1924.
Druck der Göttinger Handelsdruckerei.

Dissertation der Medizinischen Fakultät Göttingen
vorgelegt am 5. Juli 1924.

Referent: Dr. Meyer-Bisch (Priv.-Dozent).
Correferent: Prof. Erich Meyer.

Die Drucklegung ist seitens der Fakultät genehmigt.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

In früheren Arbeiten von Meyer-Bisch & Basch[34,35,36] wurde beobachtet, daß nach intramuskulärer Injektion von Schwefel, wie auch von Milch, Aolan und Sanarthrit bei Patienten mit Gelenkerkrankungen regelmäßig eine starke Urobilinurie vorhanden ist und außerdem im Harn eine reduzierende Substanz auftritt, die die Ebene des polarisierten Lichtes nach links dreht und nicht gärungsfähig ist. Bei den ersten Untersuchungen nach Schwefelinjektionen wurde außerdem die Tollenssche Naphtoresorcinprobe angestellt, die in den reduzierenden Harnen meist stark positiv ausfiel. Daraus wurde geschlossen, daß der reduzierende Körper eine gepaarte Glykuronsäure sei. Bei den späteren Untersuchungen über Schwefel- und Milchinjektionen konnte die Tollenssche Probe nicht angestellt werden, da kein Naphtoresorcin zu erhalten war. Es wurde bei diesen Versuchen die Ausscheidung von Glykuronsäure als wahrscheinlich angenommen auf Grund der gefundenen Reduktion und zeitweisen Linksdrehung.

Zur Erweiterung und Nachprüfung der erhobenen Befunde wurde die Ausscheidung von Glykuronsäure, Urobilin und Urobilinogen nach Schwefel- und Milchinjektionen an einer größeren Anzahl von Fällen studiert. Im Hinblick auf die Beziehungen der genannten Substanzen zur Leber wurde bei Patienten, die ihrem klinischen Verhalten nach eine Leber- oder Magen-Darmschädigung vermuten ließen, auch die spontane Ausscheidung der genannten Substanzen untersucht. Im weiteren Verlauf der Untersuchungen ergab sich ferner die Notwendigkeit, auch die Ausscheidung von Kreatinin zu bestimmen. Die dabei erhobenen Befunde erwiesen sich, wie weiter unten angeführt werden soll, als aufschlußreich, besonders zur Wertung der beobachteten Glykuronsäurereaktion. In einzelnen Fällen ließ auch die untersuchte Indikanausscheidung gewisse Beziehungen zu der Ausscheidung von Glykuronsäure oder Urobilin erkennen. In der Literatur finden sich zwar zahlreiche Angaben über die Ausscheidungsbedingungen der im Vorstehenden genannten Stoffe; besonders die Literatur über die Urobilinurie ist außerordentlich zahlreich. Die Frage der gegenseitigen Beziehungen von Urobilin, Glykuronsäure,

Indikan und Kreatinin unter pathologischen Verhältnissen ist aber relativ selten der Gegenstand systematischer Beobachtung gewesen. Nur über das gleichzeitige Vorkommen von Urobilin und Glykuronsäure finden sich in der Literatur der letzten Jahre, besonders der ausländischen, etwas zahlreichere Angaben. Über die wichtigsten bisher bekannten Tatsachen soll im Folgenden kurz berichtet werden.

Eine Urobilinurie als Ausdruck einer Leberschädigung wurde beobachtet bei schweren Lebererkrankungen wie Cirrhose, Leberlues, Carcinommetastasen, (Adler[2], Brulé & Garban[7], Meyer-Beetz[33], Gregersen[18], Filinski[17], Hausmann[19]), bei Ikterus catarrhalis (Adler[2], Meyer-Beetz[33]), bei Leberstauung (Brulé & Garban[6], Molnar[37], Sicher[47]), bei akuten infektiösen Erkrankungen jeder Art, besonders aber Scharlach, Pneumonie und akutem Gelenkrheumatismus (Adler[2], Brulé & Garban[4], Brulé, Garban & le Gal la Salle[9], Kamssarakau[22], Schelenz[45], Tachau[50], Hildebrand[20], Meyer-Beetz[33], Saupe[44], Brulé[6], Sicher[47], Rach und Reuss[42]); bei Magen-Darmstörungen (Brulé & Garban[8], Adler[2]); bei Abscessen und Eiterungen (Meyer-Beetz[33]); bei schwerer Lungentuberkulose (Adler[2], Dietl & Szigeti[15], Malach[24], Meyer-Beetz[33], Hildebrand[20]) und nach Äther- und Chloroformnarkose (Brulé & Garban[7], Brulé, Garban & le Gal la Salle[9]). Eine Urobilinurie bei Pleuritis exsudativa beobachteten Dietl & Szigeti[14], Molnar[37] und Sicher[47]); Meyer-Beetz[33] gibt an, daß bei akuter Pleuritis die Urobilinurie nur mäßigen Grades sei. Nach Meyer-Beetz[33] macht Obstipation an sich keine Urobilinurie. sondern verstärkt sie nur, wenn schon Neigung dazu vorhanden ist. Saupe[44] berichtet, daß Urobilinurie bei akutem, nicht aber bei chronischem Gelenkrheumatismus zu finden sei. Die Untersuchung auf Glykuronsäureausscheidung ist im Wesentlichen durch die von B. Tollens[51] im Jahre 1908 gefundene Farbreaktion mit Naphtoresorcin zu einer klinisch brauchbaren Methode geworden. Seit dieser Zeit haben sich unsere Kenntnisse über ihre klinische Bedeutung wesentlich erweitert. Als besonders deutlich erwies sich die vermehrte Glykuronsäureausscheidung nach größeren Kampher- oder Mentholgaben. Gibt man eine bestimmte Menge Kampher oder Menthol per os, so wird die theoretisch berechnete Menge Kampher- resp. Mentholglykuronsäure vom Normalen in bestimmter Zeit ausge-

schieden, während diese Ausscheidung beim Leberkranken vermindert oder verzögert ist (Chiray[10], Chiray & Caille[11], Conzen[12], Draper & Schultz[15], Steyskal & Grünwald[49], F. Schmidt[46]). Stark erhöhte Glykuronurie auch nach einer Reihe von anderen, klinisch viel verwendeten Medikamenten, besonders solchen von phenolartigem Charakter, ist durch zahlreiche Untersuchungen bekannt geworden. Erwähnt sollen hier nur werden die Arbeiten von C. Tollens[52], P. Meyer[26], C. Tollens & Stern[55].

Spontane Ausscheidung von Glykuronsäure wurde in geringem Grade in fast jedem normalen Harn gefunden (Paul Mayer[29], Jolles[21], Neuberg[38], Mayer & Neuberg[30] und C. Tollens[53]).

Eine erhöhte Glykuronurie unter pathologischen Verhältnissen findet sich bei Lebererkrankungen nach Angabe von P. Mayer[27], Chiray[10], Sabatini[43], Conzen[12] und Lorenzani[23], bei Infektionskrankheiten, besonders Scharlach und akutem Gelenkrheumatismus nach Medigreceanu[31], Oppenheimer[40] und nach Abderhalden[1], bei Magenerkrankungen nach Askenstedt[3]. Bei Ikterus catarralis wechselt nach Angaben von Chiray[10] die Glykuronsäureausscheidung im Verlaufe der Erkrankung. Über Glykuronsäureausscheidung bei Diabetes finden sich in der Literatur verschiedene Angaben (Chiray[10], Conzen[12], P. Mayer[26], [27], Lorenzani[23]), auf die aber hier nicht näher eingegangen werden soll. Von P. Mayer[26], [27], [28] und Neuberg[38] wurde eine erhöhte Glykuronurie als Störung im Zuckerabbau aufgefaßt. Draper & Schultz[15], Chiray & Caille[11] dagegen nehmen einen Zusammenhang zwischen Leberfunktion und Glykuronsäure an, besonders bei gleichzeitigem Auftreten einer Urobilinurie. Diese Auffassung vertritt auch Meyer-Bisch in den oben erwähnten Arbeiten.

Über einen Einfluß der Ernährung auf die Glykuronsäureausscheidung finden sich nur wenig Angaben in der Literatur. C. Tollens[52], [54] und Askenstedt[3] beobachteten eine starke Glykuronurie bei vermehrter Eiweißfäulnis, hervorgerufen durch reichliche Fleischkost. Im Hunger und bei kohlehydratarmer Nahrung tritt nach Bénech[4] eine Abnahme der Glykuronsäure im Harn auf.

Meine eigenen Untersuchungen, über die im Folgenden berichtet werden soll, wurden angestellt, sowohl bei Normalfällen wie bei einer Reihe von bestimmten Erkrankungen. In einem

Teil der Fälle, normalen wie pathologischen, wurde die Spontanausscheidung, sowie die Wirkung einer Milch- oder Schwefelinjektion untersucht. Bei den pathologischen Fällen dieser Gruppe handelte es sich hauptsächlich um Ischias- und Gelenkerkrankungen und um Pleuritiden. Weiterhin wurde die spontane Glykuronurie und Urobilinurie bei Patienten mit sicheren Lebererkrankungen, bei Infektionskrankheiten und bei Magen-Darmstörungen untersucht.

Zur Methodik ist folgendes zu bemerken: Zum Nachweis der Glykuronsäure wurde die B. Tollenssche[51]) Naphtoresorcinprobe angestellt: es wurden 5 ccm Urin mit 5 ccm konz. Salzsäure versetzt und dazu eine kleine Menge (mehrere mgr) Naphtoresorcin in Substanz getan. Dann wurde auf offener, aber kleiner Flamme vorsichtig bis zum Sieden erhitzt und genau eine Minute in gelindem Kochen erhalten. Nach völligem Abkühlen, zuletzt unter Wasser, wurde mit 10 ccm Äther gut ausgeschüttelt, absitzen gelassen und zuletzt die Ätherschicht vorsichtig abgegossen, damit von den sich bildenden schwärzlichen Flocken keine Verunreinigung in den Ätherauszug kam. Bei starker Reaktion wurde meistens die Untersuchung mit 2, evtl. mit 1 ccm Urin wiederholt, ebenso, wenn die Reaktion durch einen roten Farbton unsicher war. Im letzteren Fall wurde häufig durch das Arbeiten mit der kleineren Urinmenge eine wesentlich deutlichere Reaktion erzielt.

Wenn auch einige Autoren (Mandel & Neuberg[25], Neuberg & Saneyoshi[34]) die Tollenssche Reaktion für Glykuronsäure als nicht sicher beweisend ansehen, so gilt sie doch im Allgemeinen nach den Angaben von B. Tollens[51], Jolles[21], C. Tollens[52], [53] für klinische Untersuchungen im Harn als praktisch eindeutig. Denn die anderen Stoffe, die Carboxyl- und Carbonylgruppen gleichzeitig enthalten und dieselbe Farbreaktion geben, kommen im Harn nur in so geringer Menge vor, daß sie praktisch ohne Bedeutung sind und die Reaktion mit Alloxan, Allantoin u. a., die der Glykuronsäurereaktion gleich sein soll, gibt einen mehr rötlichen Farbenton.

Als positiv für Glykuronsäure wurde daher nur die violette Farbe angesehen.

Beachtet wurde, daß möglichst keine, sich bekanntermeise mit Glykuronsäure paarenden Medikamente gegeben wurden.

Ist dies doch ausnahmsweise geschehen, so wird es besonders erwähnt.

Neben der Glykuronsäureprobe wurde stets eine Reduktionsprobe angestellt, zunächst mit Fehlingscher Lösung, später die Trommersche Probe. Beide Proben waren bei diesen Untersuchungen positiv nur nach längerem Kochen, oder der Ausfall trat erst einige Minuten nach dem Kochen auf. Die Gärungsprobe wurde nur einige Male angestellt, war aber dann stets negativ.

Zu Beginn wurden die meisten Harne, besonders die reduzierenden, auch polarisiert, doch wurde dies später nicht mehr durchgeführt, da der mir zur Verfügung stehende Polarisationsapparat für niedrige Werte, um die es sich hier meist handelte (bis —0,2), keine genügende Genauigkeit hat. Wo eine Drehung mit Sicherheit festgestellt werden konnte, handelte es sich stets um eine Linksdrehung.

Der Nachweis des Urobilins und Urobilinogens wurde mit dem Fischlerschen resp. Ehrlichschen Reagens angestellt. Die quantitativen Kreatininbestimmungen wurden nach der Folinschen Methode mit dem Authenrietschen Apparat ausgeführt.

Aus methodischen Gründen wurde 2 Patienten, die keinerlei objektiven Befund boten, je 6 g Menthol per os gegeben. Danach trat eine sehr starke Glykuronsäureausscheidung auf, die mehrere Tage anhielt. Bei dem einen Patienten (siehe Tabelle I)*) dauerte sie bis zum 5. Tage, um dann allmählich abzuklingen, bei dem 2. Patienten (siehe Tabelle II) wurde nur 4 Tage untersucht und solange war die Reaktion sehr stark positiv. Die Urobilinausscheidung wurde durch Menthol nicht beeinflußt.

In beiden Fällen gingen Reduktion- und Naphtoresorcinprobe nicht parallel, die erstere war nur an einzelnen Tagen nachweisbar und dann nur nach sehr langem Kochen. Diese Tatsache ist deshalb von Bedeutung, weil in den später zu besprechenden Untersuchungen die gefundenen Reduktionsproben in der Regel schon nach relativ kurzem Kochen auftreten. Ob dieser Unterschied darin liegt, daß die Bindung der Glykuronsäure an Men-

---

*) Mit Genehmigung des Direktors der Medizinischen Klinik wurden die Tabellen ihres großen Umfangs wegen nicht mitgedruckt. Sie können bei der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen eingesehen werden.

thol eine festere ist, als die an andere Stoffe, und das Zustandekommen der Reduktion erschwert, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden. Wie später noch ausgeführt werden soll, kommen in vielen Fällen außer der Glykuronsäure noch andere Stoffe in Frage, die für das Auftreten der Reduktion von Bedeutung sein können.

Bei einem der eben erwähnten Patienten und bei einem weiteren wurde der Einfluß der Nahrung auf die Glykuronsäureausscheidung untersucht. Dabei ergab sich bei dem einen (Tab. I) keine Veränderung durch fleischfreie Kost, aber eine Verminderung bei möglichst eiweißarmer Kost und reichlicher Fettkohlehydratnahrung. Bei dem zweiten (Tab. III) wurde an einem Tage, an dem nach 5 Tagen fleischfreier Kost eine überaus reichliche Fleischmahlzeit gegeben wurde, eine starke Glykuronsäureausscheidung beobachtet, nachdem vorher die Glykuronsäure ganz gefehlt hatte. In den folgenden Tagen war bei einer Nahrung, die meist reichlich Fleisch neben Fetten und Kohlehydraten enthielt, die Ausscheidung von Glykuronsäure sehr wechselnd, aber niemals stark vermehrt. Dabei ist zu beachten, daß der Patient wegen anderer Versuche Dextrose erhielt, und zwar zweimal 20 g per os und zweimal 20 g intravenös. In den letzten drei Tagen wurde der Patient weiter mit reichlich Fleisch, dabei aber kohlehydratfrei, ernährt und hatte nun eine mäßige Vermehrung der Glykuronsäureausscheidung im Vergleich zu den Vortagen. Eine eindeutige Bewertung gestattet nur die starke Glykuronurie nach reichlicher Fleischzufuhr. Diese Beobachtung entspricht der Erfahrung von B. Tollens[52],[54] und von Askenstedt[3], die diese Erscheinungen auf eine vermehrte Eiweißfäulnis im Darm zurückführen.

Bei einem Sprechstundenpatienten, der objektiv keinerlei Erscheinungen bot, wurde in einzelnen Harnportionen eine ganz außerordentlich starke Glykuronsäurereaktion erhalten (vergl. Tab. IV, 12). Da dieser Patient ganz besonders reichlich Fleisch gegessen hatte, so kann vielleicht auch in diesem Falle die Glykuronurie auf Eiweißfäulnis bezogen werden, besonders da gleichzeitig reichlich Indikan ausgeschieden wurde.

Eine relativ starke Reduktion, die nicht durch Zucker verursacht war, häufig verbunden mit Urobilinurie und Indikanurie, fand sich nicht selten bei Sprechstundenpatienten, von denen die meisten nur geringe Krankheitserscheinungen, häufig nervöser

Art, besonders Beschwerden von seiten des Magen-Darmtractus boten. Dies gab Veranlassung, die Urine dieser Patienten auch auf Glykuronsäure zu untersuchen*). Bei einer größeren Zahl dieser gelegentlich untersuchten Patienten wurde eine starke Glykuronurie gefunden. Bei den meisten dieser Fälle war gleichzeitig eine stark positive Reduktion vorhanden. Ein Zusammenhang zwischen Glykuronurie und Indikanurie konnte bei diesen Fällen meistens nicht beobachtet werden. Von besonderem Interesse erscheint der eine wiederholt untersuchte Fall von akuter Gastroenteritis (Tab. IV, 3), bei dem zunächst eine starke Glykuronurie bestand, dann nach Abklingen der Erscheinungen und bei fleischfreier Diät die Glykuronsäureausscheidung wesentlich abnahm.

Im Anschluß hieran untersuchte ich auch bei einigen Klinikpatienten mit Magenbeschwerden verschiedenster Art den Zusammenhang von Urobilinurie, Indikanurie und Glykuronurie (Tab. V—IX). Zwei dieser Patienten (Tab. VI u. VIII) zeigten vermehrte Glykuronsäure- und Urobilinausscheidung; der eine von ihnen (Fall VIII) auch Indikanurie. Bei diesem fielen auch die Reduktionsproben positiv aus, doch nicht immer ganz parallel der Naphtoresorcinprobe; bei Fall VI war aber trotz starker Tollensscher Reaktion keine Reduktion vorhanden. Bei einem anderen Patienten (Tab. VII) war das Umgekehrte der Fall, positive Reduktion, negative Tollenssche Reaktion. Ähnlich verhielt sich der Harn eines Patienten mit Darmtuberkulose (Tab. X), hier verbunden mit konstant starker Urobilinurie und Indikanurie.

Da schon mehrmals aufgefallen war, daß eine starke Reduktion bei negativer Tollensscher Probe vorhanden war, wurde nach einer anderen Erklärung dieser Reduktion gesucht und daher von nun an bei allen Fällen eine quantitative Kreatininbestimmung ausgeführt, da bekanntlich Kreatinin ebenfalls reduzierende Eigenschaften besitzt. Die Durchschnittswerte, die als normal angesehen wurden, lagen zwischen 100 und 180 mg % bei einer Diurese von etwa 1 Liter pro die. Der prozentual höchste Kreatiningehalt fiel bei einigen Patienten mit der jeweils stärksten Reduktion zusammen (Tab. VII, X) und betrug über 200 mg %, ebenso wie bei Tab. IV in den meisten Fällen bei starker Reduktion der Kreatiningehalt hoch ist, um 200 und darüber. Bei

*) Es handelte sich dabei um Patienten aus der Privatsprechstunde von Prof. Erich Meyer.

anderen ist er trotz starker Reduktion nicht selten niedrig, einmal (Tab. IV, 4) beträgt er sogar blos 62 mg %, doch ist gerade dann fast jedesmal eine starke Glykuronsäurereaktion vorhanden. Im allgemeinen kann man also sagen, daß bei allen diesen Fällen, zu denen auch noch ein Fall von Lymphogranulomatose (Tab. IX) zu zählen ist, starke Reduktion in der Hauptsache entweder auf vermehrte Glykuronsäure oder auf vermehrtes Kreatinin bezogen werden kann, manchmal auch vielleicht auf beides.

An dieser Stelle soll die Kreatininausscheidung einiger Patienten besprochen werden, von denen später noch in anderem Zusammenhang die Rede sein soll.

Bei diesen fanden sich in der Mehrzahl der Fälle (Tab. XIII, XXII, XXX, XXXIX, XLI u. XLV) dieselben Beziehungen zwischen Reduktion einerseits und Ausscheidung von Kreatinin und Glykuronsäure andererseits, nämlich bei starker Reduktion durchweg entweder viel Glykuronsäure und wenig Kreatinin oder wenig Glykuronsäure und viel Kreatinin, nur selten fand sich bei starker Reduktion sowohl viel Glykuronsäure, als auch viel Kreatinin (Tab. XLIII, L u. LI). Bei einigen anderen Patienten jedoch waren trotz starker Reduktion meist keine Glykuronsäurevermehrung und dabei normale oder sogar abnorm niedrige Kreatininwerte vorhanden (Tab. XIX, LII, LIII, LIV, LV). Für diese Fälle ist also nicht geklärt, welche Substanz im Urin die Reduktion hervorbringt. Bei Fall LIII, einer schweren Pneumokokkensepsis, fallen die ganz niedrigen Kreatininwerte, die dauernd weit unter 100 betragen, besonders auf. Ähnlich niedrige Werte finden sich dauernd auch bei einem Fall von schwerem Ikterus, wahrscheinlich infolge Lebercirrhose (Tab. XLV) und bei einer Blei-Alkohol-Intoxikation mit starker Lebervergrößerung (Fall XLI). Diese Beobachtuug entspricht den Angaben von Orioli[41], Emvus[16], Skutetzky[48], Boljarski[5] u. Mellanby[32], wonach starke Leberschädigungen hemmend auf die Kreatininausscheidung wirken sollen. Die geringe Zahl der von uns beobachteten Fälle verbietet natürlich aus dieser Beobachtung weitgehende Schlußfolgerungen zu ziehen, jedoch ist das Zusammengehen von derartig niedriger prozentualer Kreatininausscheidung mit der klinisch festgestellten Leberschädigung so auffallend, daß die Annahme eines ursächlichen Zusammenhangs große Wahrscheinlichkeit für sich hat. Zu bemerken ist dabei noch, daß die Diurese durchaus normal war und daß ferner die Ernährung der Patienten die gleiche

war, wie bei den übrigen Kranken mit normaler Kreatininausscheidung. Daß aber eine Leberschädigung auch mit anderen Symptomen einhergehen kann, zeigen 2 Fälle von Peritonitis tuberkulosa mit klinisch nachweisbarer Lebervergrößerung, die längere Zeit beobachtet wurden. Bei dem ersten (Tab. XII) bestand im Beginn eine sehr starke Lebervergrößerung, die allmählich abnahm und bei der Entlassung nicht mehr nachweisbar war. Während der ganzen Zeit der Beobachtung bestand nur eine sehr geringgradige Urobilinurie. Bei 2 Nachuntersuchungen nach drei resp. sechs Monaten war eine starke Urobilinurie vorhanden, während sich eine Lebervergrößerung nicht mehr nachweisen ließ. In der ersten Zeit reduzierte der Harn stark und drehte auffallend stark, bis zu $-1{,}1\,^0{}_0$, nach links. Allerdings war einige Tage Atophan gegeben, doch auch nach Absetzen dieses Mittels bestanden noch längere Zeit Reduktion und Linksdrehung in geringerem Maße fort. Gleichzeitig war eine wesentliche Abnahme des Acites eingetreten. Bei beiden Nachuntersuchungen war eine starke Reduktion vorhanden, aber ohne eine mit unserem Apparat nachweisbare Linksdrehung. Die Glykuronsäurereaktion war während der ganzen Zeit schwankend, negativ oder schwach positiv.

Auch beim zweiten Falle (Tab. XIII) war die Urobilinurie nur sehr mäßig, stark dagegen die Reduktion und zeitweise die Naphtoresorcinprobe. Medikamente waren hier nicht gegeben, außer einmal 0,01 Morphium. Dabei sei erwähnt, daß hier, wie auch in anderen Fällen, durch die Dosis von 0,01 Morphium keine Vermehrung der Glykuronsäureausscheidung eingetreten war. Was bei dem ersten Fall die Reduktion hervorgerufen hat, ist nicht sicher zu sagen. Auf Kreatinin wurde hier noch nicht untersucht. Da aber bei dem zweiten Fall der Kreatiningehalt im allgemeinen ein hoher ist, abnorm hoch bis 310 mg $^0/_0$ an den Tagen, wo die Glykuronsäureprobe negativ war, bei annähernd gleich starker Reduktion, so besteht die Möglichkeit, daß auch im ersten Falle die Reduktion durch erhöhten Kreatiningehalt hervorgerufen ist.

Zusammenfassend ist über die bisher besprochenen Fälle folgendes zu bemerken:

Die nur gelegentlich ambulant untersuchten Fälle (Tab. IV) zeigten klinisch ein in vielen Punkten ähnliches Verhalten. In ihrer überwiegenden Mehrzahl klagten diese Patienten über allgemeine, nicht genau definierbare Beschwerden im Leib, zum

Teil verbunden mit allgemein nervösen Erscheinungen. Es ist bemerkenswert, daß fast ausnahmslos im Urin sich eine Reduktion fand, die gelegentlich sogar eine hohe Intensität erreichte. Die gleichzeitig vorgenommene Probe auf Kreatinin und Glykuronsäure läßt es als wahrscheinlich erscheinen, daß bei Abwesenheit von Zucker zum Teil diese Substanzen die Reduktion hervorgerufen haben. In anderen Fällen läßt aber die relative Geringfügigkeit der Kreatinin- und Glykuronsäureausscheidung doch an die Möglichkeit denken, daß noch andere, bisher uns nicht bekannte reduzierende Substanzen unter bestimmten Bedingungen (es sei hier nur an die Fälle XIX, LII, LIII, LIV und LV erinnert) eine Reduktion im Urin geben können.

Der klinische Wert dieser Feststellungen liegt darin, daß bei Patienten mit Störungen des Magen-Darmtractus die Untersuchung auf reduzierende Substanzen von praktischer Bedeutung sein kann, weil sie darauf hinweist, daß die vorhandenen Störungen sich nicht nur auf den Darm beschränken, sondern zu allgemeinen Stoffwechselstörungen, vielleicht unter vorzugsweiser Mitbeteiligung der Leber, geführt haben.

Eine weitere auffallende Eigentümlichkeit besteht in dem mitunter außerordentlich deutlichen Gegensatz zwischen Kreatinin- und Glykuronsäureausscheidung bei gleichzeitiger starker Reduktion. In vielen Fällen hat es direkt den Anschein, als ob die Ausscheidung der beiden Substanzen im umgekehrten Verhältnis zu einander steht, wie dies besonders deutlich bei Fall VIII und XXXIX ist. Als Erklärung für das Zustandekommen dieser Erscheinung war an die Möglichkeit zu denken, daß der Ausfall der Naphtoresorcinprobe durch eine erhöhte Kreatininkonzentration gehemmt wird, wie das für die Glykose von Diebschlag[13] & Jolles[21] beschrieben worden ist. Eine Nachprüfung dieser Vermutung war zunächst nicht möglich, da Kreatinin im Handel nicht zu beschaffen war. Erst nach Abschluß dieser Untersuchung stand Kreatinin in Substanz zur Verfügung.

Bei den nun ausgeführten Proben zeigte es sich, daß in einem glykuronsäurereichen Harn, der eine positive Naphtoresorcinprobe gibt, durch künstliche Erhöhung der Kreatininkonzentration auf ungefähr 300 mg % eine negative Naphtoresorcinprobe erzeugt werden kann. Gibt man aber nun Naphtoresorcin im

Überschuß hinzu, so erhält man wieder eine deutlich violette Färbung des Ätherextraktes. Dieser Versuchsausfall beweist die Richtigkeit der angegebenen Vermutung.

Diese Tatsache ist für die Deutung der Glykuronsäureprobe von praktischer Wichtigkeit. Sie zeigt, daß in Fällen, in denen die prozentuale Kreatininausscheidung erhöht ist, mit der gewöhnlichen Methodik eine Vermehrung der Glykuronsäureausscheidung übersehen werden kann. Es ist deshalb notwendig, in allen Fällen, in denen auf Glykuronsäure untersucht wird, den Gehalt an Kreatinin festzustellen. Man muß daher annehmen, daß in den bisher beschriebenen Fällen der gefundene Gegensatz zwischen Glykuronsäure und Kreatinin oft nur ein scheinbarer ist. Auch die positive Reduktion bei fehlender Glykuronsäure kann unter Umständen darin ihre Erklärung finden. Diese Erwägung gilt nicht nur für die bisher besprochenen Fälle, sondern auch für die Untersuchungen, über die im Folgenden berichtet werden soll, und bei denen die Kreatininbestimmung nicht ausgeführt worden war, in Unkenntnis der hier angeführten Tatsache, die auch in der sehr umfangreichen Literatur über die Tollenssche Probe bisher nicht erwähnt worden ist. Nur Diebschlag[13] gibt an, daß neben Glykose eine unbekannte Komponente die Tollenssche Reaktion im Serum hemmen könnte.

Die weiteren Untersuchungen wurden an einer Reihe von Patienten angestellt, die an chron. Arthritis (7), Ischias (3), Lumbago (1) litten (Tab. XIV – XXIV). Die meisten Fälle wurden im Verlaufe der Beobachtung ein- oder mehreremale mit Schwefelinjektionen behandelt. Schon spontan, also vor jeglicher Injektion, kamen gelegentlich im Urin Veränderugen vor, nämlich teils mäßige, teils starke Urobilinurie in 7 Fällen (Tab. XVI, XVII, XVIII, XIX, XXI – XXIII), Glykuronurie und Reduktion in 4 Fällen (Tab. XVII, XVIII, XIX und XXII), Glykuronurie ohne Reduktion in Fall XX. Diese Tatsache erinnert an die Untersuchungen amerikanischer Autoren, die bei chron. Arthritis eine herabgesetzte Zuckertoleranz gefunden zu haben glauben. In der Literatur fand ich über Glykuronurie und Urobilinurie bei Arthritis chronica nur sehr spärliche Angaben. C. Tollens[53] berichtet über starke Glykuronurie bei einem von ihm unter „Normalfälle“ verzeichneten Patienten mit rheumatischer Schultergelenksentzündung. Saupe[44] gibt an, daß Urobilinurie nur bei akutem, nicht aber bei chron.

Gelenkrheumatismus vorkomme; dem widersprechen die oben genannten Fälle. Wie häufig die Urobilinurie und Glykuronurie vorkommt, ist nach der verhältnismäßig kleinen Zahl der Fälle nicht sicher zu sagen, jedenfalls ist beides nicht selten.

Nach Schwefelinjektion trat in der Regel eine Urobilinurie und Reduktion auf. In diesen Fällen war nach der Injektion stets wenigstens eine der beiden eben genannten Reaktionen stärker geworden; in Fall XVIII waren die Reaktionen schon vorher so stark, daß von einer wesentlichen Verstärkung nicht mehr gesprochen werden kann. Besonders deutlich war die Wirkung in Fall XVI, XXI und XXIV. Bei dem letzten trat nach jeder der 5 Injektionen eine starke Reduktion am ersten und zweiten Tage auf, die mehrere Tage anhielt und dann allmählich abklang. Dabei trat nur nach der letzten Injektion eine kurze, aber deutliche Urobilinurie auf. Die Glykuronsäureausscheidung war vermehrt in 5 Fällen (Tab. XVI, XIX, XXI, XXIII und XXIV), zum Teil mehrmals nach wiederholten Injektionen, aber nicht immer parallel der Reduktion oder Urobilinurie.

Außer den Fällen mit Ischias und Gelenkerkrankungen wurde noch bei 2 Normalen (Tab. XXV u. XXVI) Schwefel oder Milch injiziert. Nach einer der beiden Schwefelinjektionen trat Urobilinurie auf, eine Reduktion war beidemale zu beobachten. Einmal war Glykuronurie vorhanden. Eine Injektion von Aolan bei einem Normalfall (Tab. XXV) blieb klinisch ohne jede Reaktion, und es fanden sich danach im Harn, abgesehen von einer Indikanurie, keinerlei Veränderungen. Bei Fall XXVI war starke Urobilinurie und vermehrte Glykuronsäureausscheidung aufgetreten, ohne daß eine Reduktion sich bei der gewöhnlichen Methodik nachweisen ließ.

Urobilinurie und Reduktion treten also nach Milch- und Schwefelinjektionen in den meisten Fällen auf, gehen jedoch, wie das auch schon Meyer-Bisch[35, 36] betont hat, nicht immer parallel. Die Naphtoresorcinprobe zeigt ein sehr wechselvolles Verhalten. Da gleichzeitige Kreatininbestimmungen bei den meisten dieser Fälle nicht ausgeführt wurden, ist es nicht angängig, aus dieser Beobachtung weitere Schlußfolgerungen über die Ausscheidung der Glykuronsäure zu ziehen.

Die folgenden Untersuchungen wurden an Fällen angestellt, die schon spontan durch ihr klinisches Verhalten eine schwere Leberschädigung erkennen ließen. Bei dem ersten von ihnen

(Fall XLI) handelte es sich um eine Blei-Alkoholintoxikation mit starker Lebervergrößerung und schwerer Anämie, die sich später als eine perniziöse erwies. Es bestand dauernd stärkste Urobilinurie, meist starke Reduktion und Glykuronsäureausscheidung, dabei dauernd sehr geringer Kreatiningehalt.

Der zweite Kranke (Tab. XLII) hatte eine schwere Lues mit Aortitis, Herzinsuffizienz, Ascites, starker Lebervergrößerung und Leberschmerzen. Hier war die Urobilinurie nicht hochgradig, aber es bestand starke Reduktion mit Linksdrehung. Die Glykuronsäureausscheidung hielt sich etwa in der Norm.

Leberkrankheiten mit Ikterus wurden 6mal untersucht. Bei einem Lebercarcinom (Tab. XLIII), das von der Gallenblase ausgegangen war, wurde einige Tage vor dem Tode starke Urobilinurie, Bilirubinurie und Glykuronurie mit starker Reduktion und mittleren Kreatininwerten gefunden. Ein seit 9 Monaten mit einer kurzen Unterbrechung bestehender, an Intensität wechselnder Ikterus (Fall XLIV) war verursacht durch einen Stein im Ductus cysticus, der auf den Ductus choledochus (durch spätere Operation nachgewiesen) drückte. Bei diesem bestand im Beginn neben der Bilirubinurie auch Urobilinurie, später fehlte die Urobilinurie völlig, die Ehrlichsche Reaktion war auch beim Erwärmen negativ, dabei bestand gleichzeitig mäßige Glykuronurie. Bei einem anderen Patienten (Tab. XLV) ergab sich ein ähnlicher Befund; hier war die Diagnose unsicher, entweder Lebercirrhose oder Cholelithiasis. In diesem Falle fiel auch die abnorm niedrige Kreatininurie auf, auf die schon weiter oben hingewiesen ist. Dann wurden noch 3 Fälle von Ikterus catarrhalis untersucht. Bei Fall XLVI, der gleichzeitig einen Senkungsabsceß in der Leistenbeuge hatte, war die Leber im Beginn nicht, später deutlich vergrößert. Die Ausscheidung des Urobilins und Bilirubins war sehr wechselnd, sodaß sich eine Gesetzmäßigkeit nicht erkennen ließ. Fall XLVII und XLVIII waren reine Fälle von Ikterus catarrhalis. Es bestand bei beiden dauernd starke Urobilinurie, auch während der Bilirubinausscheidung, die an Intensität bei der Besserung abnahm, etwa parallel dem Rückgang der Lebervergrößerung. Dabei war die Reduktion zunächst stark positiv, dann schwächer resp. negativ; auf Kreatinin wurde nicht untersucht. Auffallend war, daß bei dem einen Fall die Glykuronsäurereaktion entweder nur sehr schwach positiv oder negativ war und bei dem zweiten Kranken 12 Tage lang auch keine Spur Glykuronsäure nachgewiesen wurde.

Bei diesem Fall (Tab. XLVIII) wurde bei Beginn der Besserung die Naphtoresorcinprobe erst schwach, dann stark positiv. Gelegentlich einer Nachuntersuchung nach etwa 2 Monaten fand sich eine subikterische Verfärbung der Haut und der Skleren; im Urin war kein Bilirubin, jedoch viel Urobilin und Urobilinogen vorhanden, keine Reduktion, aber eine stark positive Naphtoresorcinprobe.

Bei diesen beiden Fällen bestand also eine Herabsetzung der Glykuronsäureausscheidung auf der Höhe des Ikterus catarrhalis, während beim Abklingen normale, schließlich sogar vermehrte Ausscheidung stattfand. Diese Beobachtungen entsprechen denen, über die Chiray[10] berichtet. Bei den anderen Lebererkrankungen mit oder ohne Ikterus (Fall XLI—XLVI) wurde meist Urobilinurie gefunden, manchmal fehlte sie; die Glykuronurie war wechselnd, häufig stark, die Kreatininurie, soweit sie untersucht war, meistens vermindert.

Schließlich kamen noch 8 Fälle von infektiösen Erkrankungen zur Untersuchung. Bei diesen fand sich bei den Fällen mit lokal umschriebenen Eiterherden (Tab. XL, L u. LI) meist erhöhte Glykuronsäureausscheidung, bei Fall LI ging der Rückgang der sehr starken Glykuronurie genau parallel der Ausheilung eines Tonsillarabscesses. Dagegen war bei den mehr allgemeinen Infektionen, zu denen ich auch einen Fall von Magenkarzinom mit eitriger Bronchitis, Kachexie und Fieber rechne, die Glykuronsäureausscheidung normal oder stark herabgesetzt, nur an einzelnen Tagen ausnahmsweise auch mal erhöht (Fall LII—LV). Ob Beziehungen zwischen der Glykuronsäureausscheidung und der Eigentümlichkeit des klinischen Verhaltens (Lokalisation des krankhaften Prozesses) bestehen, kann zwar auf Grund des nicht sehr zahlreichen Materials nicht endgültig entschieden werden, eine gewisse Wahrscheinlichkeit erscheint aber gegeben. Die Urobilinurie war bei allen diesen Patienten mit infektiösen Erkrankungen bis auf Fall XL stark erhöht. Dieser Fall, bei dem es sich um einen schon lange bestehenden Staphylokokkenherd im rechten Femur handelte, war von besonderem Interesse, da er bis zur Operation fast stets eine starke Reduktionsprobe bei schwacher Tollensscher Reaktion im Harn hatte. Nach erfolgter Eröffnung des Eiterherdes wurde die Reduktion schwächer, schließlich negativ, bei gleichzeitiger klinischer Besserung. In diesem Falle wurde die Reduktion vielleicht auch durch eine erhöhte Kreatinin-

ausscheidung, hier infolge Inaktivitätsatrophie der Oberschenkelmuskulatur, hervorgerufen. Mit Nitroprussidnatrium und Natronlauge trat eine auffallend starke Rotfärbung auf, eine quantitative Untersuchung war mir damals leider noch nicht möglich.

Auch bei den anderen infektiösen Erkrankungen war stets eine starke Reduktion vorhanden. Soweit quantitative Kreatininbestimmungen gemacht wurden, ergaben sich mittlere oder hohe prozentuale Werte.

Nur bei einem Fall puerperaler Pneumococcensepsis (Tab. LVIII) waren trotz starker Reduktion und negativer Glykuronsäureprobe die Kreatininwerte dauernd abnorm niedrig, wie oben schon einmal erwähnt wurde. Welcher Stoff in diesem Fall die Reduktion gemacht hat, ist nicht ersichtlich. (Um Milchzucker handelte es sich nicht, wie durch die vorhandene Linksdrehung erwiesen wurde.)

Über entsprechende Fälle habe ich in Bezug auf die Glykuronurie keine Angaben in der Literatur gefunden. Medigreceanu[31], Oppenheimer[40] und Abderhalden[1] berichten über erhöhte Glykuronurie bei anderen infektiösen Krankheiten, nämlich Pneumonie, Empyem, Scharlach und Masern. Über starke Urobilinurie bei Infektionskrankheiten, Abscessen und Eiterungen finden sich sehr viel Angaben in der Literatur, auf die oben schon hingewiesen wurde.

Überblickt man das Ergebnis der zuletzt angeführten Untersuchungen, so kann man ganz allgemein feststellen, daß in bestimmten Fällen von lokalisierter oder allgemeiner Infektion eine Ausscheidung von reduzierenden, häufig linksdrehenden und nicht gärenden Substanzen im Urin vorkommt, die nicht durch Zucker hervorgerufen ist, und die gelegentlich Beziehungen zum klinischen Verhalten erkennen läßt. Teils handelt es sich dabei um vermehrte Kreatinin-, teils um erhöhte Glykuronsäureausscheidung; in einigen Fällen war es nicht möglich, die Natur der reduzierenden Substanz aufzuklären.

Ungeklärt bleibt noch die Beziehung zwischen der Ausscheidung von Glykuronsäure und Kreatinin.

Im Einzelnen waren die Ergebnisse folgende:

1. Bei überreichlicher Fleischnahrung tritt erhöhte Glykuronurie auf, vielleicht infolge von Eiweißfäulnis im Darm.

2. Eine Reihe von Fällen mit gastrointestinalen und allgemein nervösen Störungen zeigte im Urin Reduktion, die zum Teil durch

Glykuronurie, zum Teil durch vermehrte Kreatininausscheidung bewirkt war. Die gelegentlich beobachtete Indikanurie ging mit der Glykuronsäureausscheidung nicht immer parallel.

3. Bei mehreren Fällen chron. Gelenkerkrankungen wurde gelegentlich auch spontane Urobilinurie beobachtet.

4. Nach Schwefel- und Milchinjektion treten in der Regel Urobilinurie und Reduktion, in einem Teil der Fälle auch stärker positive Naphtoresorcinproben auf. Alle drei Veränderungen können unabhängig von einander vorhanden sein. Die Annahme einer Leberschädigung nach Schwefel- u. Proteinkörperinjektionen wird hierdurch bestätigt.

5. Bei Peritonitis tuberkulosa wurde mäßige Urobilinurie und wechselnde, zum Teil starke Glykuronurie und vermehrte Kreatininurie beobachtet.

6. Bei Lebererkrankung mit oder ohne Ikterus wurde meist, nicht immer, Urobilinurie, häufig Glykuronurie beobachtet, während die Kreatininurie in der Regel vermindert ist.

7. Bei infektiösen Erkrankungen wurde bei umschriebenen Eiterherden Erhöhung, bei mehr verbreiteten Infektionen dagegen Erniedrigung der Glykuronsäureausscheidung beobachtet. Die Kreatininurie war zuweilen, die Urobilinurie meistens erhöht.

8. Ein wichtiges methodisches Ergebnis besteht in der Feststellung, daß ein hoher Kreatiningehalt den positiven Ausfall der Naphtoresorcinprobe hemmen kann. In solchen Fällen ist Verwendung von Naphtoresorcin im Überschuß erforderlich. Zur Beurteilung des Ausfalles der Reaktion ist daher regelmäßige, gleichzeitige Kreatininbestimmung notwendig.

Literatur.

1. Abderhalden, zit. n. Kongr. Centralbl. f. inn. Med. Bd. 6, S. 589
2. Adler, D. Arch. f. klin. Med. 1922, Bd. 140, S. 302–322
3. Askenstedt, zit. n. Kongr. Centralbl. Bd. 7, S. 572
4. Bénech, zit. n. Kongr Centralbl. Bd. 26, S. 245
5. Boljarski, zit. n. Mahly Jahresber. d. Tierchemie. Bd. 47, S. 182
6. Brulé, zit. n. Ber. über die ges. Phys. Bd. 14, S. 158
7. Brulé & Garban, zit. n. Kongr. Centralbl. Bd. 10, S. 503
8. „ „ „ „ „ Bd. 28, S. 173
9. Brulé, Garban & Le Gal la Salle, zit. n. Kongr. Centralbl. Bd. 11, S. 622
10. Chiray, zit. n. Kongr. Centralbl. Bd. 23, S. 444
11. Chiray & Caille, „ „ Bd. 18, S. 225
12. Conzen, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 75, S. 426–432
13. Diebschlag, zit. n. Kongr. Centralbl. Bd. 18, S. 162
14. Dietl/Szigeti, zit. n. Kongr. Centralbl. Bd. 14, S. 572
15. Draper & Schultz, zit. n. Mahly Jahresber. d. Tierchemie Bd. 41, S. 236
16. Emvus, zit. n. Mahly. Bd. 41, S. 532
17. Filinski, zit. n. Kongr. Centralbl. Bd. 31, S. 311
18. Gregersen, zit. n. Mahly. Bd. 47, S. 182
19. Hausmann, zit. n. Kongr. Centralbl. Bd. 10, S. 106
20. Hildebrandt „ „ Bd. 3, S. 631
21. Jolles, Centralbl. für innere Med. 1909, Nr. 45
22. Kamssarakau, zit. n. Kongr. Centralbl. Bd. 7, S. 51
23. Lorenzani, zit. n. Ber. über d. ges. Physiol. Bd. 3, S. 486
24. Malach, zit. n. Kongr. Centralbl. Bd. 8, S. 522
25. Mandel & Neuberg, Bioch. Z. Bd. 14, S. 148
26. Mayer, Paul, Berliner klin. Wo. 1899, S. 590 und 617
27. Derselbe Deutsche med. Wo. 1901, S. 243 und 263
28. Derselbe Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47, S. 70–87
29. Derselbe Z. f. phys. Chemie. Bd. 32, S. 518–530
30. Mayer, Paul & Neuberg, Z. f. phys. Chemie. Bd. 29, S. 256
31. Medigrezeanu, zit. n. Kongr. Centralbl. Bd. 8, S. 31
32. Mellanby, zit. n. Mahly. Bd. 37, S. 581
33. Meyer-Betz, Erg. f. inn. Med. und Kinderheilk. Bd. 12, S. 733–803
34. Meyer-Bisch, Münch. med. Wo. 1921, S. 516
35. Derselbe Z. f. klin. Med. 1922, Bd. 94, S. 237–267
36. Meyer-Bisch & Basch, Bioch. Zeitschr. 1921, Bd. 118, S. 39–48
37. Molnar, zit. n. Kongr. Centralbl. Bd. 8, S. 84
38. Neuberg, Erg. d. Phys. Bd. 3, S. 431–452
39. Neuberg & Saneyoshi, Bioch. Zeitschr. Bd. 36, S. 56–59
40. Oppenheimer, zit. n. Kongr. Centralbl. Bd. 7, S. 230
41. Orioli, zit. n. Mahly. Bd. 43, S. 669

42. Rach und Reuß, zit. n. Mahly. Bd. 40, S. 853 und Bd. 41 S. 600
43. Sabatini, zit. n. Kongr. Centralbl. Bd. 33, S. 191
44. Saupe, zit. n. Ber. über d. ges. Phys. Bd. 17, S. 46
45. Schelenz, zit. n. Kongr. Centralbl. Bd 6, S. 279
46. Schmid, zit. n. Kongr. Centralbl. Bd. 29, S. 97
47. Sicher, zit. n. Mahly. Bd. 44, S. 504
48. Skutetzky, zit. n. Mahly. Bd. 41, S. 533
49. Stejskal & Grünwald, zit. n. Mahly. Bd. 49, 552
50. Tachau, zit. n. Kongr. Centralbl. Bd. 6, S. 601
51. B. Tollens, zit. n. Mahly. Bd. 38, S. 98
52. C. Tollens, Münch. med. Wo. 1909, S. 653
53. Derselbe, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 56, S. 115
54. Derselbe „ „ „ Bd. 67, S. 138—154
55. C. Tollens & Stern, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 64, S. 39